Información De Prescripción Profesional

SEROPRAM®
CITALOPRAM
20 mg – 40 mg
Comprimidos Recubiertos

Elaborado en Dinamarca
Venta Bajo Receta Archivada-PSI IV

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **SEROPRAM® 20 mg** contiene:
Citalopram Bromhidrato 24,98 mg (equivalente a 20 mg de Citalopram), Excipientes: Almidón de Maíz, Lactosa monohidratada, Copovidona, Glicerolato 85%, Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio; Recubrimiento: Metilhidroxipropilcelulosa, Polietilenglicol 400, Dióxido de Titanio c.s

Cada comprimido recubierto de **SEROPRAM® 40 mg** contiene:
Citalopram Bromhidrato 49,96 mg (equivalente a 40 mg de Citalopram), Excipientes: Almidón de Maíz, Lactosa monohidratada, Copovidona, Glicerolato 85%, Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio; Recubrimiento: Metilhidroxipropilcelulosa, Polietilenglicol 400, Dióxido de Titanio.

ACCION TERAPÉUTICA

Antidepresivo - Inhibidor de la Recaptación de Serotonina - Clasificación ATC N06 AB04.

DATOS CLÍNICOS

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

SEROPRAM® (Citalopram) está indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (según DSM IV).

También está indicado en el tratamiento del trastorno de angustia (ataque de pánico) con o sin agorafobia y, en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) (según DSM IV).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor
Adultos
SEROPRAM® (Citalopram) se administra como única dosis diaria de 20 mg de Citalopram. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse hasta un máximo de 40 mg /día.

El efecto antidepresivo usualmente se manifiesta después de 2 a 4 semanas de tratamiento. Debe continuarse durante un período de tiempo apropiado, usualmente de hasta 6 meses después de la recuperación para prevenir las recaídas. En pacientes con depresión recurrente (unipolar), la terapia de mantenimiento podría ser necesario continuarla por cierto tiempo para prevenir nuevos episodios.

Tratamiento del Trastorno de Angustia (ataque de pánico)
Adultos
Se recomienda administrar una única dosis diaria de 10 mg de **SEROPRAM®** durante la primera semana de tratamiento, antes que la dosis se incremente a 20 mg diarios. La dosis puede posteriormente incrementarse hasta un máximo de 40 mg diarios, dependiendo de la respuesta individual del paciente.

El máximo de efectividad del Citalopram, en el tratamiento del trastorno de pánico, se alcanza después de aproximadamente 3 meses de tratamiento y la respuesta se mantiene durante el tratamiento de continuación.

Tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC)
Adultos
Se recomienda una dosis inicial de 20 mg diarios de Citalopram. La dosis puede aumentarse a intervalos de 20 mg a 40 mg diarios, si así fuese necesario, según criterio clínico.

El inicio de la acción en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo es de 2-4 semanas, con una posterior mejoría a lo largo del tiempo.

Pacientes Ancianos (mayores a 65 años de edad)
La dosis inicial recomendada en pacientes ancianos es la mitad de la dosis recomendada 10-20 mg / día. La dosis máxima recomendada para pacientes ancianos es de 20 mg/día.

Niños y Adolescentes (menores a 18 años de edad)
La administración en pacientes menores a 18 años de edad no es recomendable, puesto que no ha sido aún establecida su seguridad y eficacia en esta población (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Pacientes con Insuficiencia Renal
No es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal severamente reducida (Clearance creatinina < 30 ml / minuto).

Pacientes con Insuficiencia Hepática
Se recomienda una dosis inicial de 10 mg/día durante las dos primeras semanas de tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La dosis puede incrementarse a un máximo de 20 mg/día dependiendo de la respuesta individual del paciente. Se recomienda precaución y especial cuidado en la titulación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática severamente reducida.

Metabolizadores lentos de la CYP2C19
En pacientes que se conoce que son metabolizadores lentos con respecto a la CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 10 mg/día durante las dos primeras semanas de tratamiento. Según la respuesta individual del paciente se puede incrementar la dosis hasta 20 mg al día.

Síntomas de retirada observados durante el tratamiento con ISRS
Debe evitarse la supresión brusca del tratamiento. Cuando se suspende el tratamiento con citalopram, la dosis debe reducirse paulatinamente durante un periodo de, al menos, una o dos semanas, con objeto de disminuir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso / Eventos Adversos). En el caso de que aparezcan síntomas que el paciente no pueda tolerar después de una disminución de dosis o durante la retirada del tratamiento, debe valorarse la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de forma más gradual.

Modo De Administración
SEROPRAM® (Citalopram) se administra como única dosis diaria, por la mañana o tarde, independiente de la ingesta.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

IMAOs (inhibidores de la monoaminooxidasa)

Citalopram no debe administrarse a pacientes que reciben inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) (incluyendo selegilina a dosis diarias superiores a 10 mg/día). Citalopram no debe administrarse antes de 14 días tras la interrupción de un IMAO irreversible o antes del tiempo especificado tras interrupción de un IMAO reversible (RIMA), tal como se indica en la información de prescripción del RIMA. Los IMAO no deben introducirse antes de 7 días tras la interrupción de citalopram.
Citalopram está contraindicado en combinación con linezolid salvo que se pueda garantizar una minuciosa observación y monitorización de la presión sanguínea.
Tratamiento concomitante con pimozida (ver sección interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Citalopram está contraindicado en pacientes antecedentes de prolongación del intervalo QT o síndrome de QT prolongado congénito o asociarse con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (ver sección interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente. Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Tratamiento de pacientes ancianos y pacientes con función hepática y renal reducidas, ver sección posología y modo de administración.

Se recomienda considerar las siguientes advertencias y precauciones relacionadas con el grupo terapéutico de los ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina).

Niños y Adolescentes (menores a 18 años de edad)

Se desaconseja el uso de antidepresivos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. La conducta suicida (intentos de suicidio e ideas de suicidio) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación), fueron constatadas con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio.

Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Ansiedad paradojal
Algunos pacientes con trastornos de pánico pueden presentar un aumento de la ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradojal normalmente desaparece en el plazo de 2 semanas, durante la continuación del tratamiento. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico (ver Posología y forma de administración).

Hiponatremia
Se han reportado casos de hiponatremia en asociación con el tratamiento con Citalopram, probablemente debido a la inapropiada secreción de la hormona antidiurética. Los pacientes con estos eventos se recuperaron con la discontinuación del tratamiento. El riesgo pareció resultar mayor en pacientes ancianas.

Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico
La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (hechos relacionados con el suicidio). El riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca esta mejoría. El posible incremento del riesgo de suicidio en las fases precoces de la recuperación, es una experiencia clínica general.
Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe Seropram, pueden también asociarse con un incremento de hechos relacionados con el suicidio. Además, estas patologías pueden ser co-mórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor, deben realizarse cuando se traten pacientes con otros trastornos psiquiátricos.
Pacientes con historial de hechos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento se conoce que poseen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento.
Un meta análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años
Un seguimiento cercano de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, debería acompañar al tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento así como después de un cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Acatisia/agitación psicomotora
El uso de ISRSs/IRSNs se han asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por intranquilidad y necesidad de estar en movimiento, frecuentemente acompañadas de dificultad para sentarse o permanecer en reposo. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, puede ser perjudicial aumentar la dosis.

Manía
Se recomienda administrar con precaución en pacientes con enfermedad maníaco–depresivo pues se podría observar una activación de la fase maníaca. Si el paciente ingresara en una fase maníaca, se deberá discontinuar la administración del Citalopram.

Convulsiones
Al igual que con otros fármacos antidepresivos, se recomienda administrar con precaución en aquellos pacientes con antecedentes de convulsiones. Citalopram debe ser discontinuado si se observan convulsiones o un incremento de la frecuencia de las convulsiones. Se recomienda no administrar Citalopram en pacientes con epilepsia inestable y monitorear cuidadosamente a aquellos pacientes con epilepsia controlada.

Diabetes
El tratamiento con ISRSs puede modificar la respuesta a la glucosa, requiriéndose un eventual ajuste de dosis de la terapéutica antidiabética (insulina y/o medicamentos hipoglicémicos) en los pacientes diabéticos.

Síndrome Serotoninérgico
Raramente se ha reportado la ocurrencia de "síndrome serotoninérgico" en pacientes que estaban recibiendo inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS). Una combinación de síntomas, posiblemente incluyendo agitación, confusión, temblor, mioclonías e hipertermia, podrían indicar el desarrollo de esta condición. Se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento e instaurar un tratamiento sintomático.

Medicamentos Serotoninérgicos
Se recomienda no administrar Citalopram concomitantemente con medicamentos que produzcan efectos serotoninérgicos tal como el sumatriptan y otros triptanos, tramadol, oxitriptano y triptófano.

Hemorragia
Se han observado anormalidades en el sangrado cutáneo y/o tiempo de sangrado cutáneo, tal como equimosis, hemorragia ginecológica, sangrado gastrointestinal y otros sangrados cutáneo o mucoso, con la administración de los ISRS. Se aconseja administrar con precaución en los pacientes que están tomando ISRS, particularmente en concomitancia con drogas conocidas de afectar la función plaquetaria o de otros principios activos que pueden
incrementar el riesgo de hemorragia, así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos (ver Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacción).

Terapia Electro-Convulsiva
La experiencia clínica en utilizar en forma combinada la terapia electro-convulsiva y el Citalopram es limitada; por lo que se aconseja precaución.

Hierba de San Juan (también conocido como Hipérico, Corazoncillo)
La administración concomitante de ISRS y remedios herbales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. Por lo tanto no se recomienda la administración concomitante con preparaciones de hipérico (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Síntomas de retirada observados durante el tratamiento con ISRS
Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca (ver Eventos Adversos). En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas durante la suspensión del tratamiento se presentaron en aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con citalopram y en el 20% de los pacientes que utilizaron placebo.

El riesgo de reacciones de retirada depende de varios factores entre los que se encuentran la duración del tratamiento, la dosis utilizada y el ritmo de la reducción de dosis. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales.
Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento; sin embargo en raras ocasiones se han comunicado casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida.
Normalmente estos síntomas son autolimitados y se resuelven en dos semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por lo tanto es importante tener en cuenta que cuando se suspende el tratamiento con citalopram debe reducirse gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente (ver Síntomas de retirada observados durante el tratamiento con ISRS en Posología y modo de administración).

Psicosis
El tratamiento de pacientes psicóticos con episodios depresivos podrían aumentar los síntomas psicóticos.

Prolongación del intervalo QT
Se ha observado que el Citalopram puede ocasionar prolongación del intervalo QT dosis-dependiente. Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes se reportaron durante el período post-comercialización, principalmente en pacientes mujeres ancianas con hipocalemia o con prolongación del intervalo QT pre-existente u otras enfermedades cardíacas (ver Contraindicaciones, Interacciones con otros medicamentos, Eventos adversos, Sobredosis y Propiedades farmacodinámicas).

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con infarto de miocardio agudo reciente o falla cardíaca no compensada.

Los desórdenes de electrolitos tales como la hipocalemia o hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deberían ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con Citalopram. Se recomienda considerar un ECG previo a iniciar el tratamiento de pacientes con enfermedad cardíaca estable. De observarse signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento, se deberá discontinuar la administración de Citalopram y realizar un ECG.

Glaucoma de ángulo cerrado
Los ISRS incluyendo citalopram pueden afectar al tamaño de la pupila dando lugar a midriasis. Este efecto midriático puede estrechar el ángulo del ojo dando lugar a una presión intraocular aumentada y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con predisposición. Por lo tanto, citalopram debe ser utilizado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o antecedentes de glaucoma.

Excipientes
Los comprimidos contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Abuso y Dependencia
Estudios en animales sugieren que la posibilidad de incurrir en abuso es baja. Citalopram no ha sido sistemáticamente estudiado en humanos por su potencial para el abuso, tolerancia o dependencia física. Los datos clínicos y preclínicos no indican que el Citalopram cause dependencia. De todos modos, se recomienda administrar con precaución en pacientes con

antecedentes de abuso de drogas y realizar un estrecho seguimiento de tales pacientes, observando los posibles signos de mal uso o abuso del fármaco (por ejemplo desarrollo de tolerancia, incremento de la dosis, procurar conseguir el fármaco).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones farmacodinámicas

Se han reportado casos de interacciones farmacodinámica de síndrome serotoninérgico con citalopram, moclobemida y buspirona.

Combinaciones contraindicadas

Inhibidores de MAO

El uso simultáneo de Citalopram con inhibidores de la MAO puede resultar en eventos no deseables graves, incluyendo el síndrome serotoninérgico (ver Contraindicaciones).

Se han reportado casos serios y a veces fatales de reacciones en pacientes que estaban recibiendo un inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina (ISRS) en combinación con un inhibidor de la mono-amino oxidasa (IMAO), incluyendo el IMAO irreversible IMAO selegilina, el IMAO reversible linezolid y moclobemida, y en pacientes que han dejado de tomar recientemente un ISRS y han iniciado un tratamiento con un IMAO.
Algunos casos se presentan con características similares al síndrome serotoninérgico. Los síntomas de la interacción de un principio activo con un IMAO incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonías, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que progresan al delirio y el coma (ver contraindicaciones).

Pimozida

La co-administración de una única dosis de pimozida 2 mg en pacientes tratados con citalopram racémico 40 mg/día durante 11 días causó aumento del área bajo la curva y el Cmax de pimozida, aunque no fue consistente a lo largo de todo el estudio. La co-administración de pimozida y citalopram resultó en un aumento promedio del intervalo QTc de aproximadamente 10 msegundos. Debido a la interacción observada a bajas dosis de pimozida, la administración concomitante de citalopram y pimozida está contraindicada.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Selegilina (inhibidor selectivo MAO-B)

Un estudio de interacción farmacodinámico-farmacocinético con la administración concomitante de Citalorpam (20 mg/día) y selegilina (10 mg/día) demostró interacciones clínicamente no relevantes. El uso concomitante de Citalopram y selegilina (en dosis por encima de 10 mg/día) está contraindicado (ver contraindicaciones).

Medicamentos Serotoninérgicos

Litio y Triptofano

No se han encontrado interacciones farmacodinámicas en estudios clínicos realizados con Citalopram, administrado concomitantemente con el Litio. Sin embrago, puesto que el litio o triptofano pueden intensificar los efectos serotoninérgicos del Citalopram, la administración concomitante de Citalopram con estas drogas debería ser realizada con precaución. Los niveles plasmáticos de litio deben ser controlados ajustándose la dosis de litio, siguiendo lineamientos clínicos apropiados.

La co-administración de Citalopram con drogas serotoninérgicas (por ejemplo tramadol, sumatriptan) podría ocasionar la intensificación de los efectos asociados a la 5-HT. Hasta que no se disponga de más información, no se recomienda el uso simultáneo de citalopram y de agonistas 5-HT tales como sumatriptán y otros triptanos (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Hierba de San Juan (también conocido Hipérico o Corazoncillo)
Interacciones dinámicas podrían producirse tras la administración concomitante de los ISRS y la Hierba de San Juan ((Hypericum perforatum, también conocido como Hipérico o Corazoncillo), resultando en un incremento de efectos indeseables (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Hemorragia
Debe tenerse precaución en pacientes que toman ISRS, particularmente con el uso concomitante de anticoagulantes orales, medicamentos que se sabe que afectan la función plaquetaria, tales como antiinflamatorios no esteroideos(AINE), ácido acetilsalicílico, dipiridamol y ticlopidina u otros medicamentos (por ejemplo: antipsicóticos atípicos, fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos) que puedan aumentar el riesgo de hemorragias (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

TEC (terapia electroconvulsiva)
No existen estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado de terapia electroconvulsiva (TEC) y citalopram (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Alcohol
Estudios clínicos no revelaron interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre el Citalopram y el Alcohol. De todos modos, no se recomienda la combinación de los ISRS y el alcohol.

Fármacos que disminuyen el umbral convulsivo
Los ISRSs pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando Citalopram se administra concomitantemente con otros medicamentos capaces de disminuir el umbral convulsivo (por ejemplo antidepresivos tríciclicos e ISRSs; neurolépticos: fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas; mefloquina, bupropion y tramadol.

Prolongación del intervalo QT
No se han realizado estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos entre el Citalopram y otros fármacos que prolongan el intervalo QT. No se puede excluir un efecto aditivo de estos fármacos y el Citalopram. Por lo tanto, la co-administración de Citalopram con medicamentos que prolongan el intervalo QT está contraindicada, tales como antiarrítmicos Clase IA y III, antipsicóticos (derivados fenotiazínicos, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, ciertos agentes antimicrobianos (sparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, tratamiento anti-malaria, particularmente halofantrina), ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina).

Interacciones farmacocinéticas
La biotransformación del Citalopram a demetil-citalopram es mediada por las iso-enzimas del sistema citocromo P450 CYP2C19 (aproximadamente 38%), CYP3A4 (aproximadamente 31%) y CYP2D6 (aproximadamente 31%). El hecho de que citalopram sea metabolizado por más de una CYP significa que la inhibición de su biotransformación es menos probable y, por lo tanto, la coadministración de citalopram con otros medicamentos en la práctica clínica tiene muy baja probabilidad de producir interacciones farmacocinéticas medicamentosas.

Alimentos
No hay reportes que la absorción y otras propiedades farmacocinéticas del Citalopram sean afectadas por los alimentos.

Influencia de otros medicamentos en la farmacocinética de citalopram
La administración conjunta con ketoconazol (potente inhibidor de la CYP3A4) no modificó la farmacocinética de citalopram.

En un estudio de interacción farmacocinética de litio y citalopram no se observaron interacciones farmacocinéticas (ver más arriba).

Cimetidina (potente inhibidor de las CYP2D6, 3A4 y 1A2) produjo un incremento moderado de las concentraciones medias en estado de equilibrio de citalopram. Se recomienda precaución cuando el Citalopram es administrado en combinación con cimetidina. Un ajuste de la dosis puede ser necesario.

Efecto de citalopram sobre otros medicamentos
Un estudio de interacción farmacocinética/farmacodinámica con la administración concomitante de citalopram y metoprolol (sustrato de la CYP2D6) mostró un incremento dos veces superior en las concentraciones de metoprolol, pero no un incremento estadísticamente significativo en el efecto de metoprolol sobre la presión sanguínea y pulso cardíaco en voluntarios sanos. Se recomienda co-administrar con precaución. Ajuste de la dosis podría ser necesario.

Citalopram y demetilcitalopram son inhibidores débiles de las CYP2C9, CYP2E1 y CYP3A4, y sólo inhibidores débiles de las CYP1A2, CYP2C19 y CYP2D6 en comparación con otros ISRS reconocidos como inhibidores significativos.

Levomepromazina, digoxina, carbamazepina
Ningún cambio o sólo muy pequeños cambios sin importancia clínica en la farmacocinética se observaron cuando se administró citalopram con substratos de la CYP1A2 (clozapina y teofilina), de la CYP2C9 (warfarina), de la CYP2C19 (imipramina y mefenitoina), de la CYP2D6 (esparteína, imipramina, amitriptilina, risperidona) y de la CYP3A4 (warfarina, carbamazepina (y su metabolito carbamazepina epóxido) y triazolam).

En un estudio de interacción farmacocinética citalopram no provocó ningún cambio en la farmacocinética de la levomepromazina y digoxina, lo que significa que citalopram no induce ni inhibe la P-glicoproteína.

Desipramina, imipramina
En un estudio farmacocinético se demostró que no hubo efecto tanto sobre el nivel de citalopram como de imipramina, aunque se observó incremento del nivel de desipramina, el metabolito de la imipramina. Cuando se co-administra Citalopram con desipramina, se observa incremento de la concentración plasmática de desipramina. Se recomienda una reducción de la dosis de desipramina.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Publicaciones en mujeres embarazadas (más de 2500 exposiciones) indican que el Citalopram no posee toxicidad malformativa fetal-neonatal. Sin embargo, Citalopram no debería ser administrado durante el embarazo a menos a menos que el médico tratante lo considere claramente necesario después de una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

Se recomienda mantener en observación al neonato si la administración de Citalopram a la madre continua en el último periodo de embarazo, particularmente en el tercer trimestre. La administración de los ISRS no debe ser discontinuada abruptamente si son utilizados durante el embarazo.

El uso de ISRS durante el tercer trimestre del embarazo puede ocasionar efectos tales como trastornos neuro-conductuales en el recién nacido. Los siguientes efectos se reportaron en neonatos de madres a las que se les administró ISRS hasta el momento del nacimiento: distress respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultad para la lactancia, vómitos, hipoglicemia, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblor, nerviosismo,

irritabilidad, letargo, llanto constante, somnolencia y dificultar para dormir. Estos podrían indicar efectos serotoninérgicos como así también síndrome de retirada. En la mayoría de los casos, las complicaciones comienzan inmediatamente o rápidamente después del alumbramiento (< 24 horas).

Estudios epidemiológicos han indicado que el uso de ISRS en el embarazo, particularmente en los últimos meses, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). El riesgo observado fue aproximadamente de 5 casos por cada 1000 embarazos. En la población general la HPPN se produce de 1 a 2 casos por cada 1000 embarazos.

Lactancia

El Citalopram es excretado a través de la leche materna. Se estima que el lactante recibe aproximadamente 5 % de su peso en relación a la dosis diaria materna (en mg/Kg). No se han observado o, tan sólo mínimos eventos han sido observados en los lactantes tales como somnolencia, disminución del apetito y pérdida de peso en asociación con la lactancia de madres en tratamiento con Citalopram. Sin embargo, la información existente es insuficiente para evaluar el riesgo sobre el lactante. No debe utilizarse. Si el médico considera necesario su empleo suspenderá la lactancia.

Fertilidad

Datos en modelos animales han mostrado que citalopram puede afectar la calidad del esperma (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Notificaciones de casos de humanos tratados con algunos ISRS han mostrado que el efecto en la calidad del esperma es reversible. Hasta la fecha no se ha observado impacto sobre la fertilidad humana.

EFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

El Citalopram tiene poca o moderada influencia sobre la habilidad para manejar y conducir maquinarias. Los medicamentos psicoactivos pueden reducir la habilidad de comprensión y reaccionar a emergencias. Los pacientes deberían ser informados sobre estos efectos y advertidos que su capacidad para manejar vehículos u operar maquinarias podría verse alterada.

EVENTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas observadas con citalopram son generalmente de intensidad leve y transitoria. Son más frecuentes durante la primera o las dos primeras semanas del tratamiento, y posteriormente, normalmente, van desapareciendo. Las reacciones adversas se presentan según terminología estándar MEDRA.

Para las siguientes reacciones se observó una relación dosis–respuesta: aumento de la sudoración, sequedad de boca, insomnio, somnolencia, diarrea, náuseas y fatiga.
La tabla muestra el porcentaje de reacciones adversas asociadas con ISRSs y/o citalopram observadas en ≥1% de pacientes en ensayos doble ciego controlados con placebo o en el período post-comercialización.
Las frecuencias se definen como: Muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a ≤1/100), rara (≥1/10000 a ≤1/1000), muy rara, ≤1/10000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase Sistema-Órgano	**Frecuencia**	**Efecto No deseado**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad, Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	No conocida	Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo y nutricionales	Frecuente	Disminución del apetito, Disminución de peso

	Poco frecuente	Aumento del apetito, aumento de peso
	Rara	Hiponatremia
	No conocida	Hipocalemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Agitación, disminución de la libido, ansiedad, nerviosismo, estado de confusión, mujeres: orgasmos anormales; sueño anormal
	Poco frecuente	Agresión, despersonalización, alucinación, manía
	No conocida	Crisis de angustia, bruxismo, inquietud, ideación de suicidio, comportamiento suicida[1]
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Somnolencia, insomnio
	Frecuente	Temblor, parestesia, mareos, trastorno de la atención
	Poco frecuente	Síncope
	Rara	Convulsión grand mal, Discinesia, alteraciones del gusto
	No conocida	Convulsiones, sindrome serotonina, sindrome extrapiramidal, acatisia, desórdenes del movimiento
Trastornos oculares	Poco frecuente	Midriasis
	No conocida	Trastornos visuales
Trastornos del oído y laberinto	Frecuente	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Bradicardia, taquicardia
	No conocida	Prolongación QT ECG, arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes
Trastornos vasculares	Rara	Hemorragia
	No conocida	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Bostezos
	No conocida	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Sequedad de boca, náuseas
	Frecuente	Diarrea, vómitos, constipación
	No conocida	Hemorragias gastrointestinales (incluyendo hemorragias rectales)
Trastornos hepato-biliares	Rara	Hepatitis
	No conocida	Parámetros de laboratorio anormales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Sudoración incrementada
	Frecuente	Prurito

	Poco frecuente	Urticaria, alopecia, rash, púrpura, fotosensibilidad
	No conocida	Equimosis, angioedema
Trastorno músculo-esquelético, tejido conectivo y óseo	Frecuente	Mialgia, artralgia
Trastorno renal y urinario	Poco frecuente	Retención urinaria
Trastorno del sistema reproductivo y mamas	Frecuente	Impotencia, desórdenes de la eyaculación, falla de la eyaculación
	Poco frecuente	Mujeres: menorragia
	No conocida	Galactorrea Mujeres: metrorragia Hombres: priapismo
Trastorno general y sitio de administración	Frecuente	Fatiga
	Poco frecuente	Edema
	Rara	Piresis

Número de pacientes: Citalopram/Placebo = 1346 / 545
[1]Casos de ideación de suicidio y comportamiento suicida reportados durante la terapia con Citalopram o tempranamente después de la discontinuación del tratamiento (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Fracturas óseas
Estudios epidemiológicos, principalmente realizados en pacientes de 50 años de edad o mayores, mostraron un incremento de riesgo de fractura ósea en pacientes que estaban recibiendo ISRSs y ATCs. No se conoce el mecanismo que lleva a este riesgo.

Prolongación del intervalo QT
Se han reportado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes durante el período post-comercialización, predominantemente en pacientes ancianas, con hipocalemia o prolongación del intervalo QT pre-existente u otras enfermedades cardíacas (ver contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de empleo, interacciones medicamentos y otras formas de interacción, sobredosis, propiedades farmacodinámicas).

Síntomas de retirada durante la suspensión del tratamiento de ISRS
La retirada de citalopram (particularmente si se realiza de forma brusca) frecuentemente conlleva síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. En general, estos efectos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes
pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto, se recomienda que se debería reducir la dosis gradualmente al suspender el tratamiento con citalopram (ver sección posología y modo de administración, advertencias y precauciones especiales de empleo).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su comercialización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

SOBREDOSIS

Toxicidad

Los datos clínicos de sobredosis de citalopram son limitados y en muchos casos están implicadas sobredosis concomitantes de otros fármacos/alcohol. Se han observado casos fatales de sobredosis con citalopram solo; de todas formas, la mayoría de los casos mortales han implicado sobredosis con medicaciones concomitantes.

Síntomas

Se reportaron los siguientes síntomas: convulsiones, taquicardia somnolencia, alargamiento del intervalo QT, coma, vómitos, temblores, hipotensión, paro cardíaco, náuseas, síndrome serotoninérgico, agitación, bradicardia, mareos, bloqueo de rama,
alargamiento del intervalo QRS, hipertensión, midriasis, torsade de pointes, estupor, sudoración, cianosis, hiperventilación y arritmia ventricular y atrial.

Tratamiento

No hay antídoto específico. El tratamiento es sintomático y de soporte. El lavaje gástrico, el uso de carbón activado y de un laxante osmótico debería realizarse tan pronto como sea posible después de la ingestión. De observarse pérdida de la conciencia, el paciente debe ser intubado. Se recomienda observar cuidadosamente al paciente y controlar los signos cardíacos y vitales.

Se recomienda el control del ECG en casos de sobredosis, en pacientes con trastorno cardíaco congestivo / arritmias, en pacientes utilizando medicaciones concomitantes que prolongan el intervalo QT o en pacientes con el metabolismo alterado por ejemplo insuficiencia hepática.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más
cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital Fernández: (01) 4801-7767.
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

<u>*Propiedades Farmacodinámicas*</u>

Mecanismo de Acción

Estudios bioquímicos y sobre el comportamiento han demostrado que el Citalopram es un inhibidor de la recaptación de Serotonina (5-HT). El tratamiento a largo plazo con Citalopram no provoca fenómeno alguno de tolerancia inducida. Citalopram es un inhibidor altamente selectivo de la recaptación de Serotonina (ISRS), con mínimo efecto sobre la captación de Noradrenalina (NA), Dopamina (DA), y Ácido Gamma-Aminobutírico (GABA).
El Citalopram no posee o tiene muy baja afinidad a una serie de receptores, como ser 5-HT_{1A}, 5-HT_2, receptores dopaminérgicos D_1 y D_2 y los receptores $alfa_1$, $alfa_2$, beta adrenérgicos, histaminérgicos H_1, colinérgicos muscarínicos, benzodiazepínicos y opioides.

Los principales metabolitos del Citalopram poseen propiedades de inhibidores de la recaptación de serotonina, aunque sus grados de potencia y selectividad son menores a los del Citalopram. Sin embargo, el grado de selectividad de los metabolitos es mayor al de otros ISRSs. Los metabolitos no contribuyen al efecto antidepresivo total.

Efectos farmacodinámicos

La supresión de la actividad del movimiento ocular es considerada una predictora de la actividad antidepresiva. Como sucede con los antidepresivos tricíclicos, los antidepresivos serotoninérgicos y los IMAO, citalopram disminuye la cantidad de sueño paradójico y aumenta el porcentaje de las fases de sueño profundo.

Aunque citalopram no tiene afinidad por los receptores morfínicos, potencia el efecto antinociceptivo de los analgésicos centrales comúnmente utilizados.

En el hombre, citalopram no disminuye las funciones cognoscitivas (funciones intelectuales) ni las funciones psicomotoras. Tiene muy poco o ningún efecto sedante, incluso en asociación con el alcohol.
En un estudio, citalopram no redujo la secreción de saliva después de una sola administración a voluntarios sanos. Además, en todos los estudios realizados en voluntarios sanos, los parámetros cardiovasculares no se modifican significativamente. No tiene efecto sobre la hormona de crecimiento.
Al igual que otros ISRSs, el Citalopram puede incrementar la prolactina en plasma, un efecto secundario a la estimulación de la prolactina de la serotonina sin importancia clínica.

En un estudio de ECG doble ciego, controlado con placebo en sujetos sanos, el cambio desde la línea de base en el intervalo QTc (corrección de Fridericia) fue de 7,5 (IC 90% 5.9-9.1) ms a 20 mg / día y 16,7 (IC 90% 15,0 a 18,4) ms con la dosis de 60 mg / día (ver sección contraindicaciones, advertencias y precauciones epseciales de empleo, interacciones medicamentos y otras formas de interacción, eventos adversos y sobredosis).

Propiedades Farmacocinéticas
Absorción: La absorción es casi completa e independiente de la ingesta de comida (T_{max} promedio 3 horas). La biodisponibilidad oral es aproximadamente del 80%.

Distribución: El volumen aparente de distribución es aproximadamente 12 - 17 litros/kg. La unión a proteínas plasmáticas está por debajo del 80% para el Citalopram y sus principales metabolitos.

Biotransformación: El Citalopram es metabolizado a los metabolitos activos demetil-citalopram, didemetil-citalopram, óxido-N-citalopram y un derivado del ácido propiónico deaminado inactivo. Todos los metabolitos activos son también ISRS, aunque más débiles que la droga madre. El Citalopram no modificado es el compuesto predominante en plasma. Las concentraciones de demetil-citalopram y didemetil-citalopram son generalmente del 30-50% y del 5-10% a las concentraciones del Citalopram, respectivamente. La biotransformación del Citalopram a demetil-citalopram está mediada por la CYP2C19 (aproximadamente 38%), CYP3A4 (aproximadamente 31%) y CYP2D6 (aproximadamente 31%).

Eliminación: La vida media ($T_{½ ß}$) es aproximadamente de un día y medio y el clearance sistémico del Citalopram en plasma (Cl_s) es de 0,3-0,4 Ll/minuto, y con un clearance plasmático oral (Cl oral) de aproximadamente 0,4 L/min.
El Citalopram es principalmente excretado por vía hepática (85%) y el restante (15%) a través de los riñones. Aproximadamente un 12-23 % de la dosis diaria es excretada en la orina como Citalopram no modificado. El clearance hepático (residual) es aproximadamente de 0,3 litros/minuto y el clearance renal de aproximadamente 0,05 – 0,08 litros/minuto.

Linealidad: La cinética es lineal. Los niveles plasmáticos en estado basal son alcanzados en 1-2 semanas. Las concentraciones promedio de 300 nmol/L (165-405 nmol/L) son alcanzadas a una dosis diaria de 40 mg.

Pacientes ancianos (> 65 años): En pacientes ancianos se ha demostrado una mayor vida media (1,5 – 3,75 días) y valores de clearance disminuidos (0,08 – 0,3 litros/minuto) debido a una velocidad de metabolismo reducida. Los valores de estado basal fueron dos veces más altos en los pacientes ancianos que los observados en pacientes jóvenes, tratados con la misma dosis.

Función hepática reducida: El Citalopram es eliminado más lentamente en pacientes con función hepática reducida. La vida media del Citalopram es aproximadamente el doble y las

concentraciones de Citalopram en estado de equilibrio a una dosis dada serán aproximadamente el doble respecto a pacientes con función hepática normal.

Función renal reducida: El Citalopram es eliminado más lentamente en pacientes con leve a moderada reducción de la función renal, sin impacto mayor alguno sobre la farmacocinética del Citalopram. Actualmente no hay información disponible para el tratamiento de pacientes con función renal severamente reducida (clearance de creatinina < 30 ml/min) (ver sección posología y forma de administración).

Polimorfismo
Investigaciones in vivo mostraron que el metabolismo del citalopram exhibe polimorfismo no clínicamente significativo de la oxidación de la esparteína/debrisoquina (CYP2D6). Para el CYP2C19, como precaución, se recomienda una dosis inicial de 10 mg/día en metabolizadotes pobres (ver sección posología y forma de administración).

Datos preclínicos sobre seguridad
Toxicidad aguda
Citalopram tiene una toxicidad aguda débil.
Toxicidad crónica
En los estudios de toxicidad crónica no se ha observado ningún elemento perjudicial en su empleo terapéutico.
Estudios de reproducción
Basado en los resultados de los estudios de toxicidad en reproducción (segmento I, II y III), no existe especial preocupación por el uso de Citalopram en mujeres fértiles. Citalopram aparece en la leche en pequeñas concentraciones. Estudios de embriotoxicidad en ratas con dosis de 56 mg/kg/día, la cual ocasiona toxicidad maternal demostró anomalía ósea en la región de la columna vertebral y costillas. El nivel plasmático maternal resultó 2-3 veces la concentración terapéutica en el hombre.

Durante los experimentos sobre animales, citalopram no se ha mostrado como teratógeno y no ha modificado la gestación ni la mortalidad perinatal de las crías. Citalopram no tuvo efectos sobre la fertilidad, el embarazo y el desarrollo postnatal en ratas pero disminuyó el peso de las crías al nacimiento. Citalopram y sus metabolitos alcanzaron concentraciones fetales 10-15 veces el nivel plasmático maternal.
Datos en modelos animales han mostrado que citalopram reduce el índice de fertilidad y de embarazo, reduce el número de implantaciones y provoca esperma anormal tras ser expuestos a dosis muy superiores a la exposición en humanos.
Potencial carcinogénico y mutagénico
Citalopram no posee potencial mutagénico ni carcinogénico.

DATOS FARMACÉUTICOS

Condiciones Especiales De Conservación
Se recomienda conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30ºC.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin una nueva receta médica.

No deje este ni ningún otro medicamento al alcance de los niños.

Presentación
SEROPRAM® (Citalopram) 20 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 14, 28, 56, 98, 100 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo estos tres últimos de uso exclusivo hospitalario.

SEROPRAM® (Citalopram) 40 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 14, 28, 100 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo estos dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

Elaborado por:
H. Lundbeck A/S,
Ottiliavej 9, DK-2500, Valby, Dinamarca.

Importado y comercializado por:
Lundbeck Argentina S.A., Heredia 553 (C1427CNF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Dirección Técnica: Alejandra Verónica Fernández, Farmacéutica.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43.283

.